

UNTERSUCHUNGEN ZUM
KEIMSPEKTRUM UND ANTIBIOGRAMM
BEI ERREGERN VON HARNWEGSINFEKTIONEN

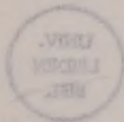
Joachim Spahmann

1976

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.H.Schwiegk

Untersuchungen zum
Keimspektrum und Antibiotogramm
bei Erregern von Harnwegsinfektionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Joachim Spahmann
aus
Düsseldorf
1975

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Lang

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.1.1976



A. Vorwort

1. Bedeutung des Vorwortes

2. Die Form des Vorwortes

3. Die Stellung des Vorwortes

4. Die Art des Vorwortes

B. Einleitung

1. Aufgabe

2. Aufbau

3. Form

4. Stellung

5. Art

6. Vergleich

7. Beispiele

8. Zusammenfassung

9. Vergleich

10. Zusammenfassung

11. Vergleich

12. Zusammenfassung

C. Hauptteil

1. Aufbau

2. Form

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	
1. Bedeutung von Harnwegsinfektionen	5
2. Die Erreger bei Harnwegsinfektionen und ihre Resistenzeigenschaften	6
3. Ziel der Untersuchung	9
B. Material und Methoden	10
C. Ergebnisse	
1. Keimspektrum und Resistenzlage bei 1029 isolierten Bakterienstämmen	12
2. Genauere Untersuchung der Hemmhofgröße in Bezug zur Resistenzlage der Keime	20
3. Vergleich der Jahre 1972, 1973 und 1974	23
4. Geschlechtsverteilung	28
5. Einfluß des Lebensalters auf die Keimverteilung	31
6. Vergleich stationär und ambulant behandelter Patienten	34
7. Abhängigkeit von der Höhe der Keimzahl	37
8. Intensivpflegestation	40
D. Diskussion	41
E. Zusammenfassung	49
F. Literatur	51

A. Einleitung

1. Bedeutung von Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen gehören neben den Infektionen der Atemwege zu den häufigsten Infektionskrankheiten im Kindes- und Erwachsenenalter. Ihre Bedeutung wurde in den letzten Jahren zunehmend betont (1 - 10). Verharmlosende Bezeichnungen wie Blasenkatarrh, Reizblase, Pyurie etc. sollten möglichst nicht mehr verwandt werden, da fast jede unbehandelte Bakteriurie zu einem Befall des Nierenparenchyms - also zur Pyelonephritis -, und damit zu schwersten, lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann (11).

Nach verschiedenen Untersuchern wurde bei bis zu 20 % aller Autopsien pyelonephritische Veränderungen gefunden. Weniger als 20 % der pathologisch gesicherten Pyelonephritiden wurde zu Lebzeiten klinisch erkannt und therapiert; zum guten Teil wohl, weil der klinische Verlauf häufig symptomarm und wenig dramatisch ist und der asymptomatischen Bakteriurie in der Vergangenheit nicht die Bedeutung beigemessen wurde, die ihr viele Autoren heute zuteil werden lassen (12 - 21).

Als häufigster Infektionsweg ist die Ascension von Keimen im Hohlraumssystem anzusehen, wobei das weibliche Geschlecht wegen der sehr kurzen Urethra besonders gefährdet ist. Allerdings kann eine Harnwegsinfektion auch hämatogener, vielleicht sogar lymphogener Genese sein (22 - 26).

2. Die Erreger bei Harnwegsinfektionen und ihre Resistenzeigenschaften

Als Erreger spielen bei Harnwegsinfektionen die gram-negativen Stäbchen eine große Rolle. Hier sind *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella* und *Pseudomonas*stämme zu nennen. Von den gram-positiven Keimen sind nur die Enterokokken von wesentlicher Bedeutung.

Über die Häufigkeitsverteilung dieser Keime erschienen zahlreiche epidemiologischen Arbeiten. Kienitz (27) kam bei einer Auswertung von 24 Publikationen zu folgender Zusammenfassung für den internistischen Bereich: (in Klammern die Mittelwerte)

E.coli und coliforme Keime 26-66 % (40%), *Proteus*gr. 10-21 % (15%), *Pseudomonas*gr. 1-6 % (4%), *Klebsiella*gr. 1-6 % (7%).

Die weiten Amplituden dieser Zahlen mögen zum Teil auf verschiedenartige Faktoren, wie Art der Urinentnahme und Verarbeitung, Geschlechtsverteilung u.a., zurückzuführen sein (28). Darüber hinaus war generell im Laufe der letzten Jahre eine Zunahme der gram-negativen Keime zu verzeichnen (29). Ganz besonders wurde das Anwachsen von *Klebsiella*- und *Pseudomonas*infektionen beobachtet (30 - 33).

Ein Großteil dieser Erreger wird zu den Problemkeimen gerechnet, ein Begriff, der eng mit der Entwicklung der antibakteriellen Chemotherapie verknüpft ist. Es handelt sich hierbei, - nach einer Definition von Schoeppe (34), - um Bakterien, die gegenüber leicht anwendbaren und weniger toxischen Antibiotika wie Ampicillin, oder den herkömmlichen Cephalosporinen, Tetracyclinen und Trimethoprim resistent sind.

Man unterscheidet eine primär vorhandene von einer sekundär erworbenen Resistenz. Nach Bekanntwerden von episomal übertragbaren, nicht chromosomal fixierten R-Faktoren wurde als dritte Möglichkeit der Begriff der infektiösen Resistenz eingeführt (35 - 37).

Bei hospitalisierten Patienten mit einer E.coli Infektion fand Knothe (38) 60-80 % R-Faktoren, die vorzugsweise gegen Ampicillin und Tetracyclin gerichtet waren. Auch bei Gentamicin bahnt sich möglicherweise eine ähnlich unangenehme Entwicklung an.

Thiel (39) wies auf die Gefahr hin, beim Legen eines Katheters solche R-Faktoren-haltige Keime in die Blase einzuschleppen, und damit in kurzer Zeit bei einem ursprünglich relativ harmlosen Harnwegsinfekt eine therapeutisch schwer zu beherrschende Lage zu schaffen.

Der großzügige Einsatz von Antibiotika führte vor allem in den Kliniken zu einer zunehmenden Selektion solcher resistenten Keime, eine Situation, die mit dem Stichwort "infektiöser Hospitalismus" umrissen wird. Gefördert wurde diese Entwicklung durch die Einrichtung zahlreicher Intensivpflegeeinheiten und Dialysezentren, in denen bald multiresistente Stämme heimisch wurden. Besonders Klebsiella-, Proteus- und Pseudomonasarten schoben sich hier in den Vordergrund (40 - 44). Marget bezeichnete solche Intensivstationen als "Mekka für Mikroben" (45).

Da bei Harnwegsinfektionen der Chemotherapie die entscheidende Rolle zukommt, fehlte es in der Vergangenheit nicht an warnenden Stimmen, der Gefahr des Hospitalismus zu begegnen.

Folgende Forderungen wurden immer wieder erhoben:

(4, 5, 8, 31, 38, 43, 46 - 53)

- 1) Sicherung der Diagnose durch Bestimmung der Keimart und quantitative Messung bei Harnwegsinfektionen.
- 2) Grundsätzlich Erstellung eines Antibiotogramms, um eine spezifische Therapie zu ermöglichen.
- 3) Adäquate Dosierung über genügend lange Zeit.
- 4) Äußerste Zurückhaltung mit prophylaktischen Antibiotikagaben.
- 5) In der Tierhaltung keine Verwendung von Antibiotika, die in der Humanmedizin eine Rolle spielen.
- 6) Häufige Überprüfung der epidemiologischen Situation der Problemkeime und ihre allgemeine Resistenzlage, um gefährliche Entwicklungen frühzeitig erkennen zu können.

3. Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die prozentuale Häufigkeit und Resistenzlage bei Erregern von Harnwegsinfektionen zu untersuchen.

Das gewonnene Material soll ferner nach folgenden Gesichtspunkten isoliert betrachtet werden:

- a) Bedeutung der Hemmhofgröße bei der Sensibilitätsprüfung
- b) Zeitliche Entwicklung in den Jahren 1972 - 1974
- c) Einfluß der Geschlechtsverteilung
- d) Einfluß des Lebensalters
- e) Vergleich stationärer mit ambulanten Patienten
- f) Abhängigkeit von der Höhe der Keimzahl
- g) Verhältnisse auf der Intensivpflegestation

B. Material und Methoden

Seit mehreren Jahren werden an der I. Medizinischen Klinik München in einem speziellen Labor routinemäßig bakteriologische Urinuntersuchungen durchgeführt. Grundsätzlich wird Morgenurin verwendet, damit sich in der Harnblase eventuell vorhandene Keime über Nacht vermehren und damit deutlicher in Erscheinung treten können. Der Urin wird mit der Mittelstrahltechnik gewonnen, die einfach und nach genügender Anleitung des Patienten ausreichend genau ist.

An den meisten Krankenhäusern hat sich diese Methode für die Routinediagnostik durchgesetzt (5, 16, 24, 55, 56). Die gewonnenen Urine werden im Labor sofort abgekühlt und noch am selben Morgen verarbeitet, so daß ein nachträgliches Keimwachstum, speziell das zu befürchtende Überwuchern von Kontaminationskeimen nicht zu befürchten ist. Nach Hirsch (57) läßt sich bei Zimmertemperatur ein Keimwachstum in den Proben schon nach 4 Stunden beobachten, also eine Zeitspanne wie sie bei Versendung des Materials außer Hause leicht überschritten werden kann.

Die Keimzahl (d.h. Keime/ml Urin) wird semiquantitativ nach dem Eintauchverfahren nach Guttman und Naylor (58) bestimmt. Dabei dienen die von der Fa. Haury gelieferten mit Agar beschichteten Objektträger als Testbesteck.

Der Definition von Kass (59) folgend, wird bei einer Keimzahl von mehr als 10^5 Keimen/ml eine signifikante Bakteriurie angenommen. Nach Sandmann (60) findet sich allerdings auch schon im Bereich $10^4 - 10^5$ in ca. 20 % der Fälle ein echter bakteriologischer Befund. Aus diesem

Grund wird bei Keimzahlen in diesem Bereich eine Wiederholung der Untersuchung veranlaßt.

Die Erreger werden auf DST Agar angezüchtet und mit den üblichen biochemischen Methoden identifiziert (61).

Zur Beurteilung der Resistenzlage wird ein Antibiotogramm mittels des Plättchendiffusionstests nach Bauer und Kirby (62) erstellt. Die Größe des Hemmhofdurchmessers nach 18 Std. Bebrütung bei 37°C gilt als Maß der Empfindlichkeit der Keime. Bei einer Durchmessergröße bis 15 mm werden die Keime als vollständig resistent gegen das betreffende Antibiotikum betrachtet. Durchmesser zwischen 16 - 20 mm gelten als mäßig empfindlich; Durchmesser über 20 mm als hoch empfindlich.

Getestet wurden routinemäßig folgende Antibiotika:

(in Klammern die Beschickung der Plättchen)

Ampicillin (10 mcg), Carbenicillin (400 mcg), Cephalixin (30 mcg), Chloramphenicol (30 mcg), Nitrofurantoin (100 mcg), Gentamicin (10 mcg), Sisomycin (10 mcg),

bis 1972 Tetracyclin (30 mcg), 1973 Doxycyclin (30 mcg), ab 1974 Minocyclin (30 mcg) und Co-Trimoxazol (25 mcg).

Bei Sisomycin handelt es sich um ein neues Antibiotikum aus der Reihe der Aminoglycoside, das dem Gentamicin nahesteht. Das Medikament ist noch nicht im Handel (63, 64).

Für die vorliegende Arbeit wurden nur Befunde von Patienten mit nachgewiesener signifikanter Bakteriurie verwendet.

C. Ergebnisse

1. Keimspektrum und Resistenzlage bei 1029 isolierten
Bakterienstämmen im Zeitraum Januar 1972 bis
Februar 1975

Insgesamt konnten im Zeitraum Januar 1972 bis
Februar 1975 aus unserem Krankengut bei 824 Patienten
mit signifikanter Bakteriurie 1029 verschiedene Bak-
terienstämme isoliert werden. Abb. 1 zeigt die Ver-
teilung der Keimarten. Stämme von E.coli sind mit
51,1 % am häufigsten bei Harnwegsinfektionen beteiligt.
Der Anteil der Klebsiellagr. ist mit 16,5 % und der
Proteusgr. mit 21,4 % beachtlich hoch. Pseudomonas (5,6 %) und Enterokokken (5,4 %) kommen als Erreger seltener vor.

Bei 121 Patienten lag eine Doppelinfektion vor (14,6 %),
nur zweimal trat eine Dreifachinfektion auf.
Die häufigste Kombination war E.coli mit Proteus (Tab. 1).
Ein Keimwechsel erfolgte bei 5,6 % der Patienten.
In 23 Fällen wurde die Erstinfektion durch E.coli
verursacht, in 10 Fällen durch Klebsiellen, in 12 Fällen
durch Proteus, in je einem Fall durch Pseudomonas und
Enterokokken.
Als Zweitinfektion trat E.coli 15 mal, Klebsiellen 12 mal,
Proteus 8 mal, Pseudomonas 8 mal und Enterokokken 4 mal
auf.

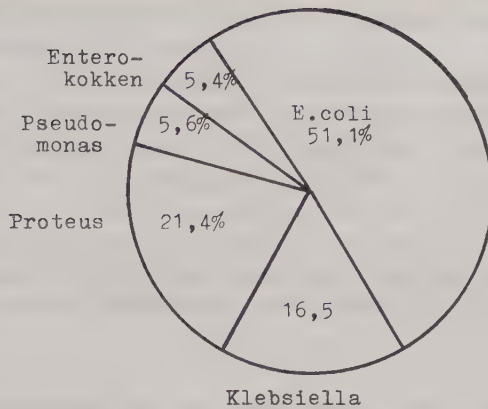


Abb. 1 Keimspektrum von 1029 frisch isolierten Erregern von Harnwegsinfektionen bei signifikanter Bakteriurie

E.coli Klebsiellen Proteus Pseudomonas Enterokokken

E.coli	8	16	67	6	6
Klebsiellen	16	x	17	2	0
Proteus	67	16	x	5	1
Pseudomonas	6	2	5	x	0
Enterokokken	7	0	1	0	x

Tab. 1 Kombinationshäufigkeit bei Doppelinfektionen
in Fallzahlen

Betrachtet man die Resistenzlage der Keime, so ergibt sich folgendes Bild (Tab. 2).

Bei E.coli-Infektionen erweist sich Co-Trimoxazol mit 95,0 % empfindlicher Stämme als besonders erfolgreich, zumal von diesen 88,4 % als hochempfindlich ausgewiesen sind (Abb. 2a). Auch Cephalexin und Gentamicin sind mit 86,5 % bzw. 85,1 % wirksam. Sisomycin zeigt mit 94,5 % noch bessere Werte als Gentamicin. Vollständig unwirksam gegen E.coli ist keins der getesteten Antibiotika, wenn auch bei Tetracylin 50,0 % resistente Stämme zu verzeichnen sind.

Die Resistenzlage bei der Klebsiellagr. zeigt Abb. 2b. Auch hier zeigen Cephalexin mit 88,7 % und Co-Timoxazol mit 78,3 % empfindlicher Stämme eine gute Wirksamkeit. Ampicillin ist mit 90,5 % resistenter Stämme praktisch unwirksam.

Keime der Proteusgr. (Abb. 2c) zeigen gegenüber Carbenicillin (73,2 %), Gentamicin (78,3 %) und Co-Trimoxazol (65,6 %) ungefähr gleich gute Wirksamkeit. Bei Pseudomonas (Abb. 2 d) sind bis auf Carbenicillin (58,6 % empfindlich) und Gentamicin (50,0 % empfindlich) alle anderen getesteten Antibiotika quasi unwirksam. Dagegen sprechen die Enterokokken (Abb. 2 e) sehr gut auf Ampicillin (94,6 % empfindliche Keime), Carbenicillin (94,6 %), Chloramphenicol (69,1 %) und Nitrofurantoin (96,4 %) an. Gentamicin ist mit nur 21,4 % empfindlichen Keimen wenig wirksam.

	Am	Ca	Ce	Ch	Ni	Ge	Si	Te	Mi	Do	Co
R	36,1	24,6	13,5	27,9	16,1	14,9	5,5	50,0	24,4	40,5	5,0
E +	63,9	75,4	86,5	72,1	83,9	85,1	94,5	50,0	75,6	59,5	95,0
E ++	30,8	68,0	30,7	50,5	44,4	33,4	67,8	39,1	52,0	27,2	88,4
n	526	526	525	523	526	522	90	174	415	220	241

Tab. 2a Antibiotogramm von E.coli

R	90,5	74,5	11,3	66,2	44,9	45,7	22,3	80,0	63,2	77,2	21,7
E +	9,5	25,5	88,7	33,8	55,1	54,3	77,7	20,0	36,8	22,8	78,3
E ++	4,2	17,2	41,4	26,7	19,0	20,5	40,7	16,0	15,3	8,8	63,8
n	169	169	169	169	169	166	27	50	144	57	83

Tab. 2b Antibiotogramm von Klebsiella

R	35,9	26,8	30,1	47,9	79,1	21,7	29,4	90,2	80,3	87,0	34,4
E +	64,1	73,2	69,9	52,1	20,9	78,3	70,6	9,8	19,7	13,0	65,6
E ++	48,6	71,4	22,0	29,7	6,3	36,4	50,0	5,6	8,4	5,4	60,8
n	220	220	219	219	220	217	34	72	177	92	84

Tab. 2c Antibiotogramm von Proteus

Am Ca Ce Ch Ni Ge Si Te Mi Do Co

R	94,9	41,4	100,0	84,5	98,3	50,0			75,0	
E +	5,1	58,6	0	15,5	1,7	50,0			25,0	
E ++	3,4	43,1	0	3,4	0	25,9			2,3	
n	58	58	58	58	58	58			44	

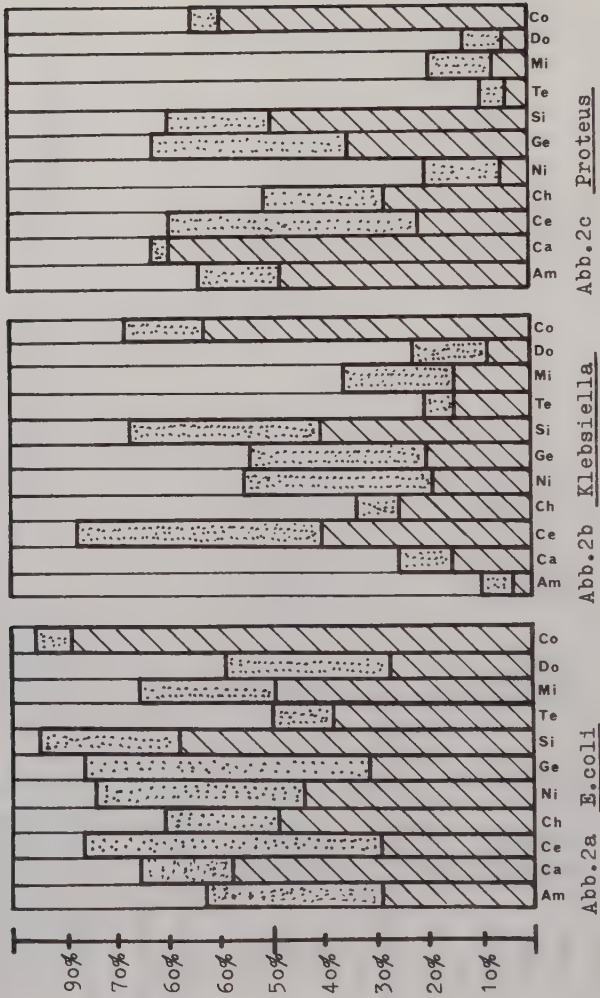
Tab. 2d Antibiotogramm von Pseudomonas

R	5,4	5,4	67,8	30,9	3,6	78,6			56,4	
E +	94,6	94,6	32,2	69,1	96,4	21,4			43,6	
E ++	76,8	91,0	17,9	60,0	78,6	7,1			30,8	
n	56	56	56	55	56	56			39	

Tab. 2e Antibiotogramm von Enterokokken

Tab. 2 Antibiotogramme von Harnwegskeimen

Am = Ampicillin, Ca = Carbenicillin, Ce = Cephalalexin, Ch = Chloramphenicol,
 Ni = Nitrofurantoin, Ge = Gentamicin, Si = Sisomycin, Te = Tetramycin,
 Mi = Minocyclin, Do = Doxycyclin, Co = Co-Trimoxazol
 R = resistente Stämme (%), E + = mäßig empfindliche Stämme (%),
 E ++ = hoch empfindliche Stämme (%), n = Fallzahlen



Abkürzungen der Antibiotika

Am = Ampicillin
 Ca = Carbenicillin
 Ce = Cephalixin
 Ch = Chloramphenicol
 Ni = Nitrofurantoin
 Ge = Gentamicin
 Si = Sisomycin
 Te = Tetracyclin
 Mi = Minocyclin
 Do = Doxycyclin
 Co = Co-trimoxazol

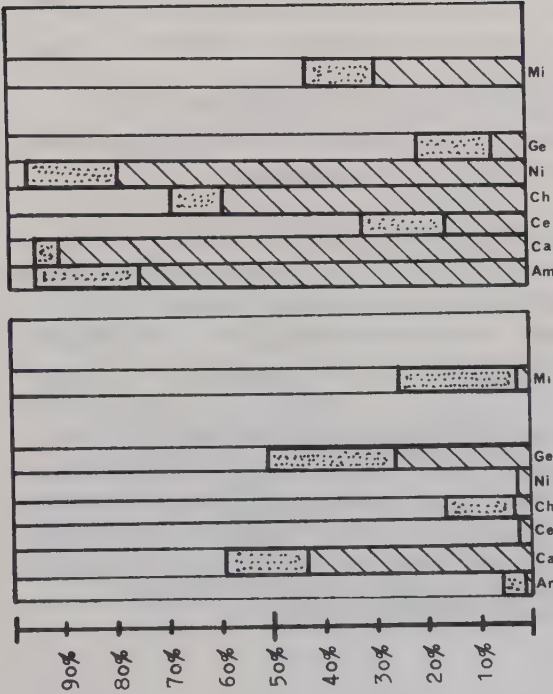


Abb.2d Pseudomonas Abb.2e Enterokokken

Abb.2a-e Resistenzverhalten von Harnwegskeimen gegenüber verschiedenen Antibiotika
 (gestrichelt = hoch empfindlich,
 gepunktet = mäßig empfindlich,
 weiß = resistent)

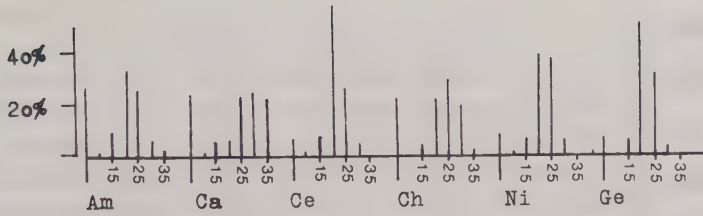
2. Genauere Untersuchung der Hemmhofgröße in Bezug zur Resistenzlage der Keime

Eine feinere Aufteilung des Untersuchungsmaterials nach der Größe der Hemmhöfe zeigt die Abb. 3. Es wurden sieben Kategorien für den Durchmesser gewählt und zwar: (in mm) 0, 5 - 10, 11 - 15, 16 - 20, 21 - 25, 26 - 30, mehr als 30. Die ersten drei Kategorien betreffen die resistenten Stämme. Es zeigt sich, daß in der zweiten Kategorie (Durchmesser 5 - 10 mm) in der Regel nur Einzelfälle zu finden sind. In der dritten Kategorie (11 - 15 mm) finden sich bei den meisten Antibiotika konstant zwischen 5 und 15 % der Bakterienstämme; eine differenzierte Aussage über die Resistenz dieser Stämme ist hier nicht möglich.

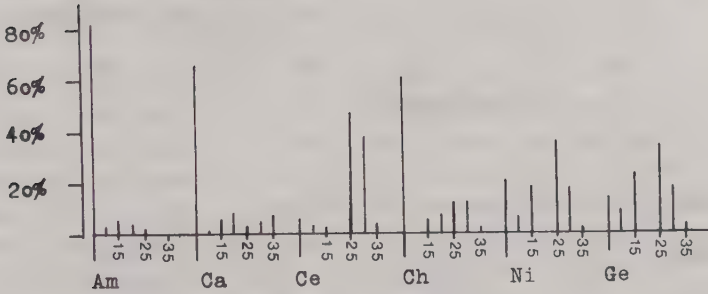
Deutliche Unterschiede werden dagegen in der ersten Kategorie (0 mm) sichtbar. Hier läßt sich die spezielle Resistenzlage der Keime gut beurteilen.

Bei den hochempfindlichen Stämmen finden sich in der siebten Kategorie (mehr als 30 mm) in der Regel nur wenige Vertreter. In der fünften und sechsten Kategorie (21 - 25, 26 - 30 mm) kommen wechselnde Verteilungen zustande, die keine einheitliche Differenzierung zulassen.

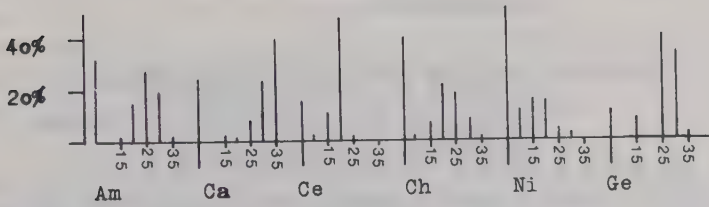
Wie sich aus diesen Ergebnissen ablesen läßt, ist die Zusammenfassung der sieben Kategorien in die drei Gruppen - resistent (0 - 15 mm), mäßig empfindlich (16 - 20 mm) und hochempfindlich (mehr als 21 mm) - sinnvoll. Eine feinere Aufschlüsselung bringt keine bessere Information über die Resistenzlage der Bakterien.



E.coli



Klebsiella



Proteus

Abb. 3 Die Hemmhofgröße im Diffusionstest
in Bezug zur Resistenzlage der Keime

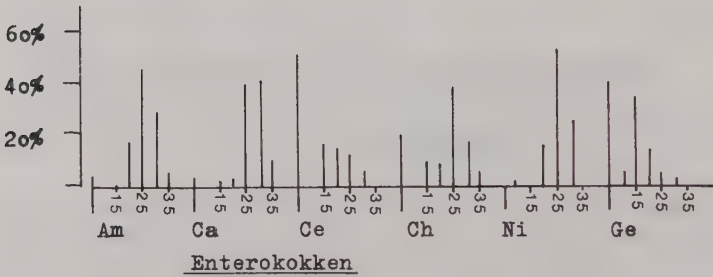
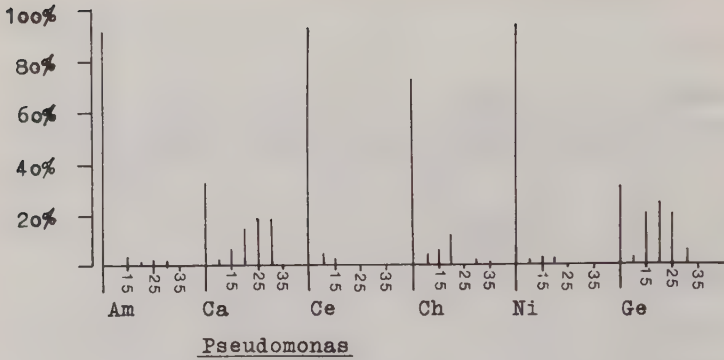


Abb. 3 Die Hemmhoßgröße im Diffusionstest in Bezug zur Resistenzlage der Keime
 Einteilung der Hemmhoßgröße in sieben Kategorien : (Angaben in mm)
 0; 5-10; 11-15; 16-20; 21-25; 26-30; > 30.
 Ordinate: Prozentuale Verteilungen der Testungen innerhalb der sieben Kategorien
 Am= Ampicillin; Ca= Carbenicillin;
 Ce= Cephalixin; Ch= Chloramphenicol
 Ni= Nitrofurantoin; Ge= Gentamicin

3. Vergleich der Jahre 1972, 1973 und 1974

Besonders unter dem Gesichtspunkt des infektiösen Hospitalismus und der Gefahr der zunehmenden Selektion resistenter Stämme, erschien es wichtig, das Untersuchungsmaterial zeitlich aufzuschlüsseln und zu überprüfen, ob die Erregerspektren oder Antibiotogramme im Vergleich der Jahre 1972, 1973 und 1974 Veränderungen zeigen.

Während der Anteil der E.coli-Infektionen 1972 mit 49,7 %, 1973 mit 54,9 % und 1974 mit 49,0 % ziemlich konstant geblieben ist (Abb. 4-6), zeigt sich bei der Klebsiellagruppe ein leichter Anstieg von 14,8 % (1972) auf 22,0 % (1974). Der Anteil der Proteus, Pseudomonas und Enterokokkeninfektionen blieb im beobachteten Zeitraum im wesentlichen unverändert.

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Resistenzsituation (Abb. 7), so ergibt sich insgesamt ein erfreuliches Bild. Keins der geprüften Antibiotika zeigt eine Abnahme seiner Wirksamkeit.

Tetracyclin und seine Derivate, Co-Trimoxazol, sowie die Antibiotogramme von Pseudomonas und Enterokokken wurden wegen geringer Fallzahlen nicht mit einbezogen.

Die Wirksamkeit von Ampicillin und Cephalixin blieb im Verlauf der drei Jahre unverändert. Gegen Carbenicillin waren 1972 und 1973 nur 15 %, 1974 aber 45 % der Klebsiellen empfindlich.

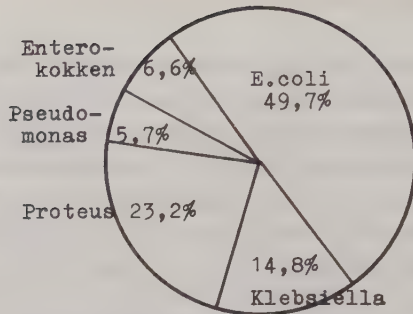


Abb. 4 Verteilung der Keimarten
im Jahr 1972
n = 406

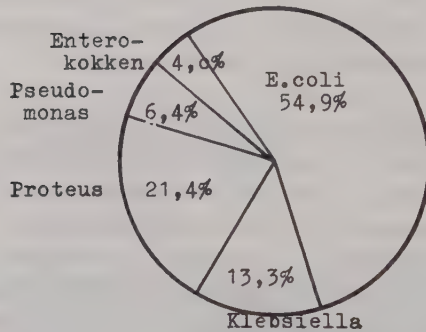


Abb. 5 Verteilung der Keimarten
im Jahr 1973
n = 323

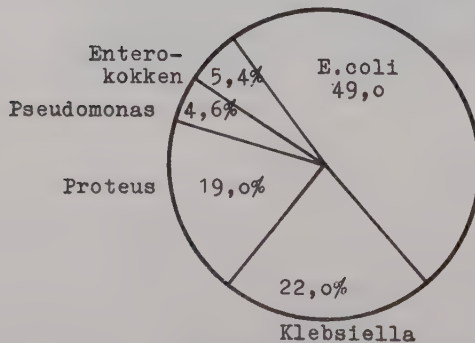
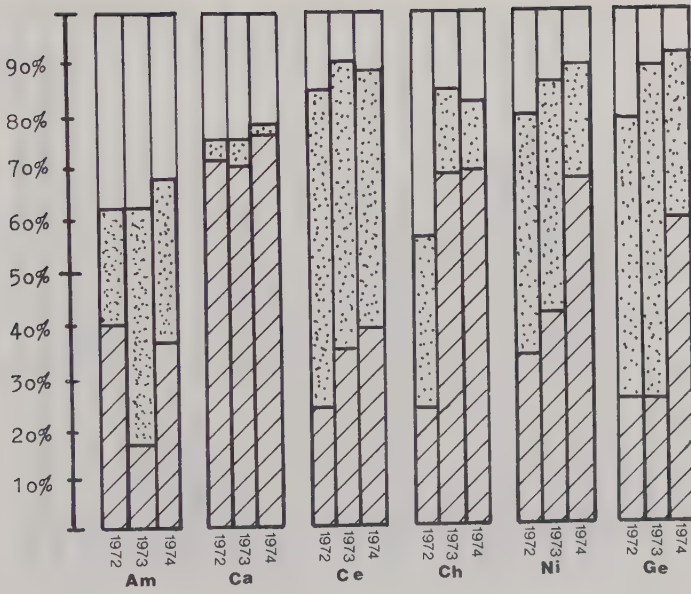
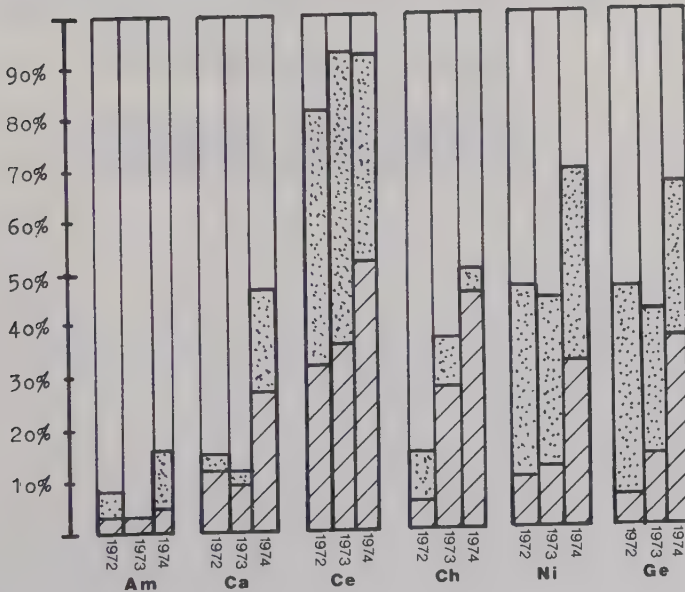


Abb. 6 Verteilung der Keimarten
im Jahr 1974
n = 300

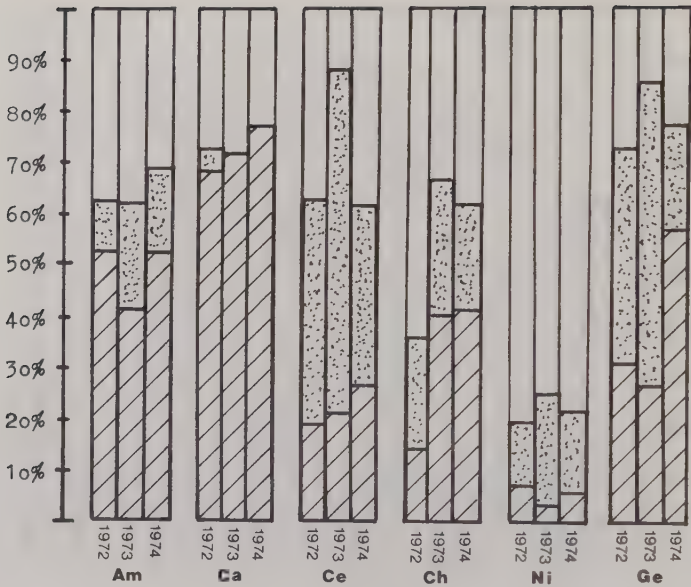


E.coli



Klebsiella

Abb. 7 Resistenzentwicklung bei Harnwegskeimen
im Verlauf der Jahre 1972, 1973 und 1974



Proteus

Abb. 7 Resistenzentwicklung bei Harnwegskeimen
im Verlauf der Jahre 1972, 1973 und 1974

(gestrichelt = hoch empfindlich,
gepunktet = mäßig empfindlich,
weiß = resistent)

Am= Ampicillin, Ca= Carbenicillin,
Ce= Cephalexin, Ch= Chloramphenicol,
Ni= Nitrofurantoin, Ge= Gentamicin

Bei Chloramphenicol verdoppelte bis verdreifachte sich die Zahl der hochempfindlichen Stämme sowohl bei E.coli als auch bei Klebsiella und Proteus-Infektionen.

Auch bei Nitrofurantoin kam es bei E.coli und der Klebsiellagruppe zu einer Zunahme der Wirksamkeit, wie der Anstieg der hochempfindlichen Stämme beweist. Ähnliches gilt für Gentamicin. Zwar blieb hier der Anteil resistenter Stämme fast gleich, der Prozentsatz hochempfindlicher Stämme war 1974 aber ungefähr doppelt so hoch wie 1972.

4. Geschlechtsverteilung

Von den 1029 Bakterienstämmen wurde der überwiegende Teil (77,8 %) von weiblichen und nur 22,2 % von männlichen Patienten isoliert. Abb. 8 zeigt deutlich prozentuale Unterschiede im Vergleich der Keimspektren.

E.coli-Infektionen finden sich häufiger bei Frauen (56,3 %) als bei Männern (32,9 %). Dafür sind bei Männern Klebsiellen-Infektionen mit 26,3 % und Pseudomonas-Infektionen mit 13,2 % prozentual viel stärker vertreten. Bei Proteus- und Enterokokken-Infektionen ist kein Unterschied erkennbar.

Im Resistenzverhalten zeigen E.coli, Klebsiellen und Proteuskeime im Vergleich zwischen Männern und Frauen keine auffälligen Unterschiede (Abb. 9). Nur bei Pseudomonas-Infektionen scheinen bei Männern mehr resistente Keime als bei Frauen vorzukommen; wegen zu geringer Fallzahlen wurde auf Prozentangabe verzichtet (Tab. 3).

	<u>Männer</u>		<u>Frauen</u>	
	Ca	Ge	Ca	Ge
R	16	17	8	12
E +	12	11	22	18
E ++	9	3	16	12
n	28	28	30	30

Tab. 3 Resistenzverteilung bei Pseudomonas gegenüber Carbenicillin und Gentamicin (Fallzahlen)

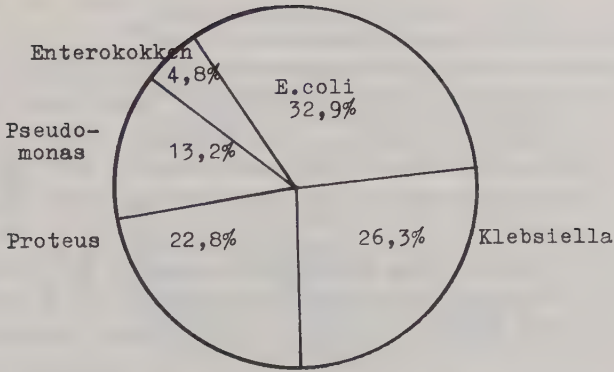
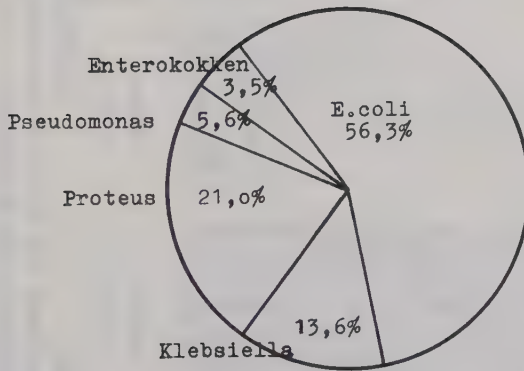
MännerFrauen

Abb. 8 Geschlechtsverteilung der Keime bei Harnwegsinfektionen

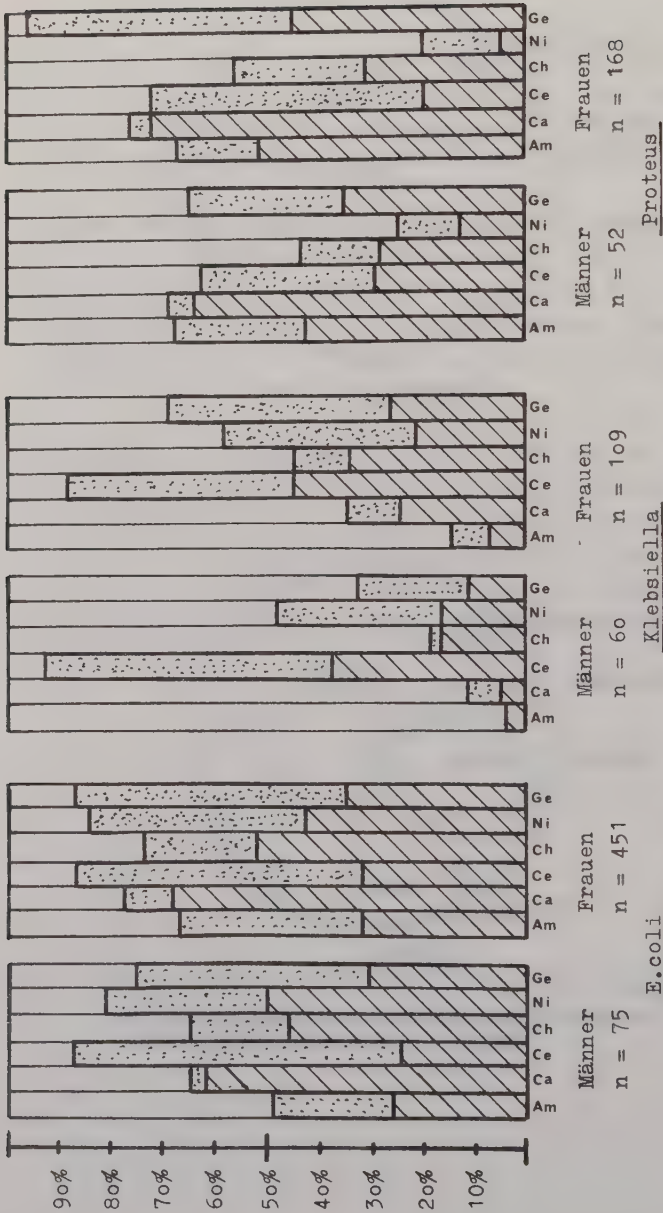


Abb. 9 Antibiogramme von *E. coli*, *Klebsiella*, und *Proteus* bei männlichen und weiblichen Patienten mit signifikanter Bakteriurie (gestrichelt= hoch empfindlich, gepunktet= mäßig empfindlich, weiß= resistent)

5. Einfluß des Lebensalters auf die Keimverteilung

Um zu prüfen, ob die Keimverteilung sich mit fortschreitendem Lebensalter verändert, wurden folgende Altersgruppen getrennt untersucht:

<30, 31 - 40, 41 - 50, 51 - 60, 61 - 70, >70 Jahre.
Die sechs Keimspektren sind in Abb. 10 dargestellt.

Bei den E.coli-Infektionen zeichnet sich mit zunehmendem Alter eine gering abfallende Tendenz der prozentualen Häufigkeit ab (von 61,5 % in der Gruppe < 30 J., bis 45,5 % in der Gruppe > 70 J.).

Bei den Klebsiellen und Proteus-Infektionen findet sich dagegen eine leicht zunehmende Tendenz.

(Kleb. 7,7 % bei < 30, bis 15,6 % bei > 70;

Prot. 16,7 % bei < 30, bis 23,3 % bei > 70)

Bei den Pseudomonas und Enterokokken-Infektionen sind keine Unterschiede erkennbar.

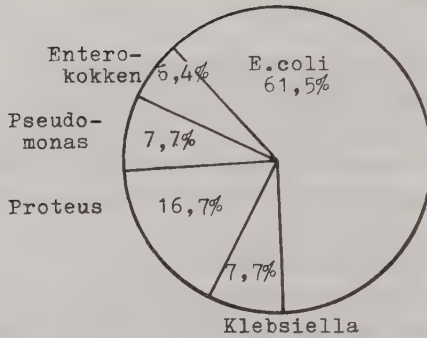


Abb. 10 a Keimspektrum der Altersgruppe bis 30 Jahre

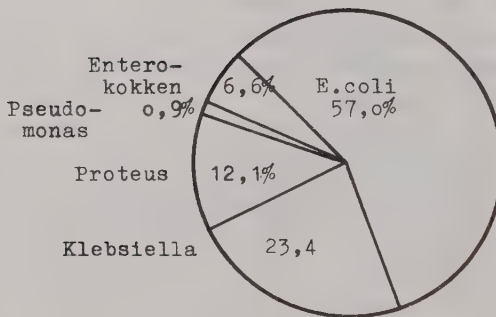


Abb. 10 b Keimspektrum der Altersgruppe 31 - 40 Jahre

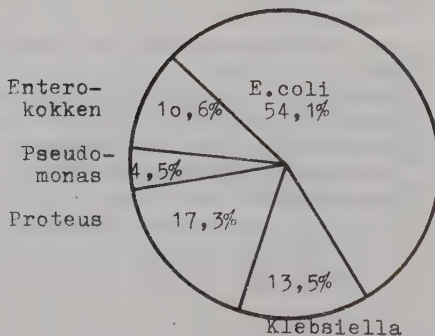


Abb. 10 c Keimspektrum der Altersgruppe 41 - 50 Jahre

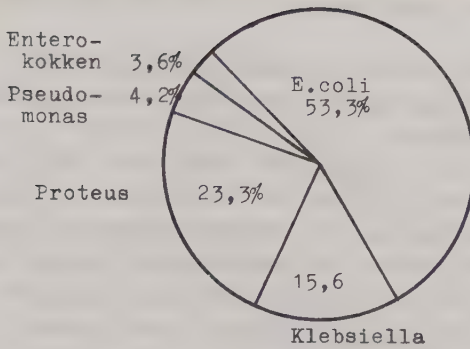


Abb. 10 d Keimspektrum der Altersgruppe
51 - 60 Jahre

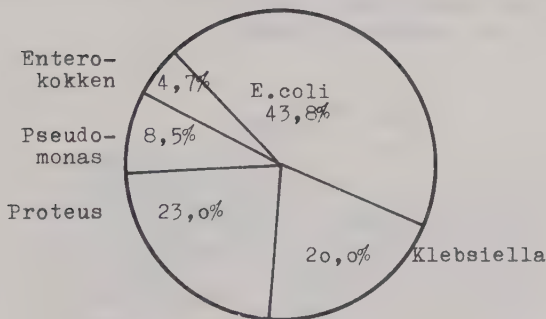


Abb. 10 e Keimspektrum der Altersgruppe
61 - 70 Jahre

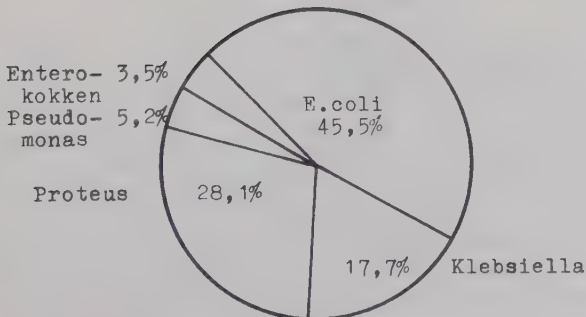


Abb. 10 f Keimspektrum der Altersgruppe
mehr als 70 Jahre

6. Vergleich stationär und ambulant behandelter Patienten

Von 1029 isolierten Bakterienstämmen stammten 81,1 % von stationär aufgenommenen und nur 18,9 % von ambulant behandelten Patienten.

Wie der Vergleich der Keimspektren zeigt (Abb. 11), ist der Anteil von *E.coli* (61,3 %) bei den ambulanten Patienten etwas größer als bei den stationären Patienten (48,7 %), bei denen dafür die *Proteus*-Gruppe stärker vertreten ist (stationär 23,0 %, ambulant 14,5 %). *Klebsiellen*, *Pseudomonas* und *Enterokokken* weisen nahezu gleiche Verteilungen auf.

Ein Vergleich der Antibiotogramme (Abb. 12) zeigt, daß keine großen Unterschiede in der Empfindlichkeit der Erreger beider Gruppen bestehen.

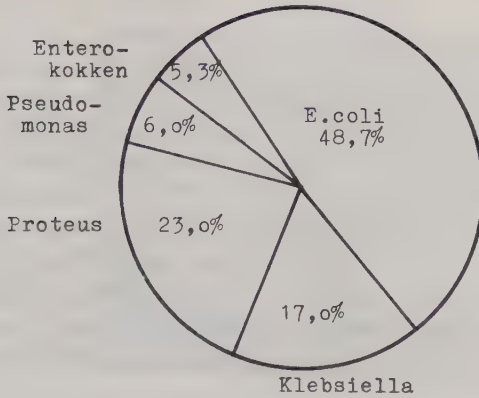


Abb. 11 a Keimspektrum bei
stationären Patienten
n = 835

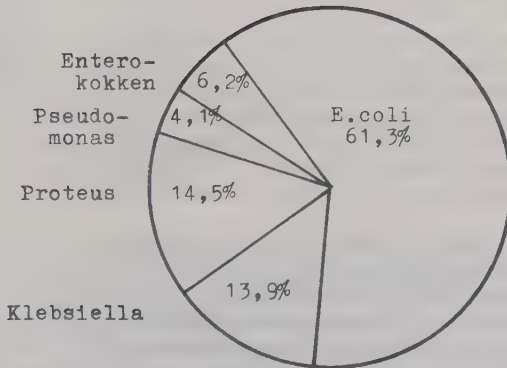


Abb. 11 b Keimspektrum bei
ambulanten Patienten
n = 194

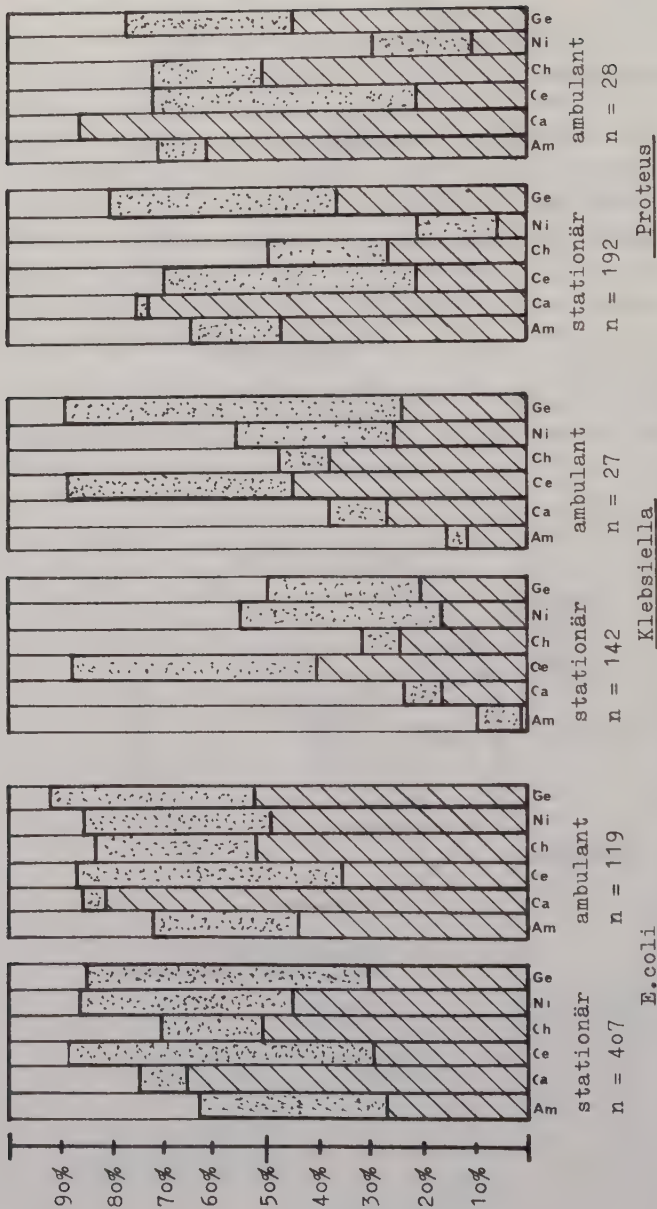


Abb. 12 Antibiotogramme von *E.coli*, *Klebsiella*, und *Proteus* bei stationären und ambulanten Patienten
(gestrichelt= hoch empfindlich, gepunktet= mäßig empfindlich, weiß= resistent)

7. Abhängigkeit von der Höhe der Keimzahlen

Die Patienten mit signifikanter Bakteriurie wurden entsprechend der Höhe der Keimzahl auf folgende Gruppen verteilt:

$10^5 - 10^6$, $10^6 - 10^7$, $>10^7$

Verglichen wurde die erste Gruppe mit der dritten Gruppe.

Die Keimspektren sind nahezu identisch (Abb. 13).

Resistente Keime kommen in den beiden Gruppen gleich häufig vor (Abb. 14).

Pseudomonas und Enterokokken wurden wegen geringer Fallzahlen nicht mit berücksichtigt.

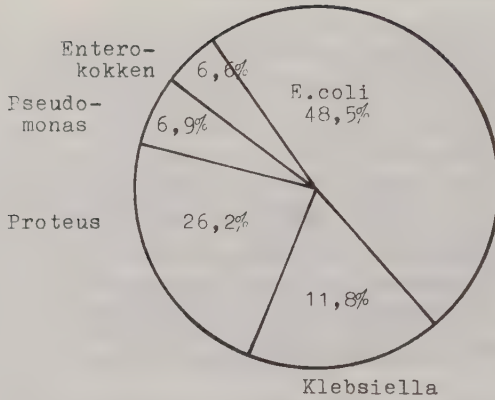


Abb. 13 a Keimspektrum bei Harnwegs-
infektionen mit einer
Keimzahl von 10^5 - 10^6 Keime/ml Urin

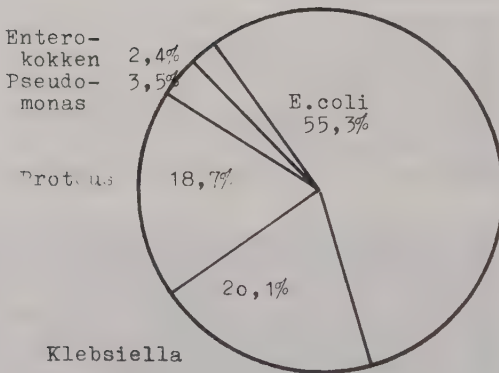


Abb. 13 b Keimspektrum bei Harnwegs-
infektionen mit einer
Keimzahl von mehr als 10^7 Keimen
/ml Urin

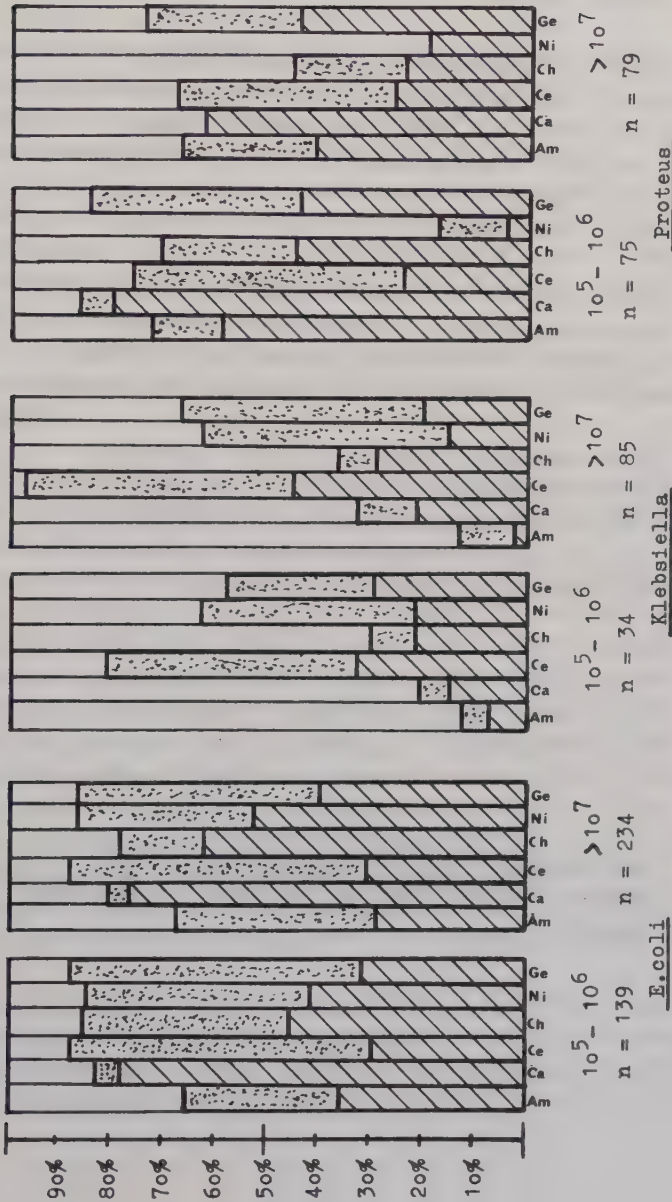


Abb. 14 Antibiogramme bei Bakteriurien mit Keimzahlen im Bereich $10^5 - 10^6$ und mehr als 10^7 Keimen/ml Urin

(gestrichelt= hoch empfindlich; gepunktet= mäßig empfindlich; weiß= resistent)

8. Intensivpflegestation

Wegen der bekannten Bedeutung von Intensivpflegeeinheiten als Keimreservoir für besonders hartnäckige Infektionen wurden die Bakterienstämme von dieser Station gesondert zusammengestellt. Wegen der geringen Fallzahl ist die Resistenzsituation in Tab. 4 nur kasuistisch dargestellt.

Wie vermutet, ist die Resistenzlage der hier gewonnenen Keime besonders ungünstig. Auffällig ist allerdings die gute Wirksamkeit von Cephalexin. Keiner der 13 Klebsiellenkeime war gegen dieses Antibiotikum resistent.

E.coli und Klebsiellen wurden in unserer Intensivpflegestation am häufigsten gefunden. Dies ist in Übereinstimmung mit Berichten aus der Literatur (15). Pseudomonas und Enterokokkeninfektionen waren mit nur einem bzw. zwei Fällen ausgesprochen selten.

	n	Am	Ca	Ce	Ch	Ni	Ge
E.coli	19	8	7	2	10	3	5
Kleb.	13	13	11	0	11	5	11
Prot.	6	4	4	5	5	6	4

Tab. 4 Resistenzsituation in einer Intensivpflegeeinheit. Darstellung von Fallzahlen resistenter Keime

D. Diskussion

Die vorliegende Arbeit spiegelt die Situation eines epidemiologischen Kleinraumes wider, wie ihn eine Medizinische Klinik darstellt. Diese Begrenzung ist keineswegs nachteilig. Die separate Untersuchung von Krankenhäusern verschiedener Fachrichtungen scheint nach vorhergehenden Berichten eine unumgängliche Notwendigkeit zu sein, die sich in der Eigenart der jeweils vorherrschenden Grundkrankheiten und der angewandten Behandlungsmethoden begründet.

So konnte Metz (65) deutliche Unterschiede in den Keimspektren verschiedener Fachkliniken einer Stadt zeigen.

Tab. 5 zeigt eine Auswahl von Arbeiten der letzten Jahre, in denen Keimspektren bei Harnwegsinfektionen veröffentlicht wurden (25, 24, 34, 54, 67, 68).

Große Differenzen ergeben sich bei den E.coli-Infektionen. In der Geburtshilfe (24) waren sie mit 78 % aller Infektionen stark dominierend, während sie in der Chirurgie (68) mit 29 % und in der Urologie (54) mit 33 % eine weniger bedeutende Rolle spielten. Dafür rücken in der Chirurgie und Urologie Proteus und Pseudomonas-Infektionen in den Vordergrund. Unser eigenes Material zeigt bei E.coli, Proteus und Pseudomonas-Infektionen gute Übereinstimmung mit dem internistischen Material von Schoeppe (34). Der Anteil der Klebsiellen-Infektionen ist mit 16,5 % bei uns vergleichsweise recht hoch, dafür sind die Enterokokkeninfektionen mit 5,4 % relativ selten.

Ein generelles, bedrohliches Ansteigen der Klebsielleninfektionen im oberbayerischen Raum wurde kürzlich von Metz (30) beschrieben, wobei am häufigsten Klebsiellen aus Urinproben isoliert werden konnten.

	n	E.coli	Kleb.	Prot.	Pseu.	Ek.
Eigene Ergebn.	1029	51,1	16,5	21,4	5,6	5,4
Schoeppe (34) Intern. 1972	329	57,2	8,8	16,5	6,3	10,3
Black (67) 1973	929	48	14	18	7	-
Ritzerfeld (5) 1972	7621	43	5	17	7	18
Mulholland (68) Chirurgie 1973	1578	29	14	17	10	9
Hirsch (24) Geburts. 1972	551	78	2	9	0	5
Schmiedt (54) Urologie 1973	199	33	5	39	15	7
Schmidt-Mende (2) Urologie 1972	103	28,8	-	37,8	-	26,5
Alling (69)	44	28	4	32	8	18

Tab. 5 Literaturzusammenstellung von Keimspektren
Angaben in Prozenten

Bei einem Vergleich der Universitätskliniken fanden sich die meisten Klebsiellenbefunde im Bereich der Medizinischen Universitätsklinik.

Diese Entwicklung wird von unseren Resultaten in vollem Umfang bestätigt (Abb. 4-6).

In Anbetracht der Gefährlichkeit von Klebsielleninfektionen unterstreichen diese Ergebnisse nachdrücklich die eingangs geforderte ständige Beobachtung der epidemiologischen Entwicklung.

Männer werden nach unseren Befunden relativ häufiger als Frauen von Klebsiellen und Pseudomonasarten infiziert (Abb. 8). Bei Bauernfeind (28) überwogen in einer vergleichbaren Studie bei Männern die Proteusinfektionen. Gemeinsam zeigt sich in beiden Arbeiten ein deutlich häufigeres Vorkommen von E.coli bei Frauen.

Im folgenden soll die von uns gefundene Resistenzsituation mit Angaben aus der neueren Literatur verglichen werden. Einzelangaben über die Empfindlichkeit von Keimen gegenüber Antibiotika sind nahezu ohne Zahl. Zum Vergleich wurden bewußt nur Arbeiten ausgewählt, in denen mindestens vier gängige Antibiotika gegenübergestellt wurden.

Tab. 6 zeigt die Situation für E.coli.

Unsere Ergebnisse stimmen hier weitgehendst mit den Angaben anderer Autoren überein. Nur bei Gentamicin blieben unsere Werte ca. 10 % unter dem Durchschnitt.

	n	Am	Ca	Ce	Ch	Ni	Ge	Te
Eigene Angaben	526	63,9	75,4	86,5	72,1	83,9	85,1	50,0
Schmid(70) 1974	125	21,6	51,2	28,6	38,4	77,6	99,5	36,0
Ritzerfeld(71)1973	3155	66	-	86	82	94	100	60
Tripatzis(72)1972	3751	75,3	77,8	95,9	76,8	89,7	99,1	64,1
Ritzerfeld(4)1971	2875	64	-	83	80	95	99	58
Bischoff(47)1971	820	76	-	83	71	84	95	51
Lang (73)1972	244	64,0	74,0	-	69,8	-	98,7	56,5
Black(67) 1970	-	81	-	-	96	99	-	74
Hirsch(3) 1967	101	79	-	-	91	99	-	78

Tab. 6 a Antibiogramm von E.coli

Eigene Angaben	142	9,5	25,5	88,7	33,8	55,1	54,3	20,0
Schmid(70)1974	85	3,5	26,9	26,4	24,7	56,4	98,9	37,7
Ritzerfeld(71)1973	120	31	-	72	85	88	98	65
Tripatzis(72)1972	646	24,0	39,7	76,0	42,7	59,7	100	51,4
Ritzerfeld(4)1971	1359	31	-	77	74	88	95	68
Bischoff(47)1971	155	15	-	49	42	68	88	40
Black(67) 1970	-	34	-	-	73	87	-	75
Hirsch(3) 1967	70	20	-	-	87	80	-	77

Tab. 6 b Antibiogramm von Klebsiella

Eigene Angaben	220	64,1	73,2	69,9	52,2	20,9	78,3	9,8
Schmid(70)1974	127	37,8	67,6	23,1	30,7	70,8	98,4	5,5
Ritzerfeld(71)1973	270	75	-	80	83	83	99	-
Tripatzis(72)1972	1820	44,5	50,9	49,1	53,6	52,6	96,3	14,4
Ritzerfeld(4)1971	1320	76	-	77	86	85	98	-
Bischoff(47)1971	276	71	-	72	79	61	89	13
Lang (73) 1971	95	70,5	74,0	32,0	-	-	94,5	88,0
Black(67) 1970	-	75	-	-	92	49	-	5
Hirsch(3) 1967	-	75	-	-	93	46	-	22

Tab. 6 c Antibiogramm von Proteus empfindliche Stämme
in Prozenten

	n	Am	Ca	Ce	Ch	Ni	Ge	Te
Eigene Angaben	58	5,1	58,6	-	15,5	1,7	50,0	38,6
Schmid(70)1974	125	-	27,9	-	-	-	100	8,0
Ritzerfeld(71)1973	515	21	80	21	46	25	99	29
Tripatzis(72)1972	486	-	84,6	-	-	-	100	-
Ritzerfeld(4)1971	580	38	84	-	58	38	98	39
Bischoff(47)1971	105	-	-	-	30	-	86	17
Lang (73) 1971	23	9,0	65,3	-	9	-	78	9,2
Black (67) 1970	-	2	-	-	31	2	-	48
Hirsch (3) 1967	-	2	-	-	58	1	-	52

Tab. 6 d Antibiogramm von Pseudomonas

Eigene Angaben	56	94,6	94,6	32,2	69,1	96,4	21,4
Ritzerfeld(71)1973	1395	95	-	92	-	95	-
Tripatzis(72)1972	1268	98,7	83,3	97,7	77,6	98,5	78,9
Ritzerfeld(4)1972	1690	94	-	92	88	98	-
Bischoff(47)1971	556	95	-	73	72	89	91
Lang (73) 1971	44	61,5	87,0	-	22,7	-	30,3

Tab. 6 e Antibiogramm von Enterokokken
empfindliche Stämme in Prozenten

Am = Ampicillin, Ca = Carbenicillin,
 Ce = Cephalosporine, Ch = Chloramphenicol,
 Ni = Nitrofurantoin, Ge = Gentamicin,
 Te = Tetracyclin

Bei der Klebsiellagruppe und Proteusgruppe sowie bei den Pseudomonasstämmen finden sich bei uns in der Regel weniger empfindliche Keime als bei den Vergleichsangaben. (Tab. 6 b, c) Nur die Cephalosporine zeigen gegenüber Klebsiellen bei uns vergleichsweise bessere Ergebnisse (74).

Besondere Beachtung muß Gentamicin finden, das in der letzten Zeit in der Therapie von Problemkeimen viel Verwendung fand. Es zeigt bei uns in der Testung keineswegs so gute Wirkung wie bei anderen Untersuchern. Hier ist möglicherweise in unserer Klinik eine Selektion resistenter Stämme erfolgt.

Bemerkenswert ist auch die relativ geringe Wirksamkeit von Carbenicillin (58,6 % empfindliche Stämme) gegenüber Pseudomonas verglichen mit ca. 80 % bei Ritzerfeld (71). Da Carbenicillin seit einiger Zeit das Mittel der Wahl bei Pseudomonasinfektionen ist, könnte auch hier durch häufigen Einsatz die Resistenzbildung begünstigt worden sein (75). Dies wäre in Übereinstimmung mit Angaben von Lowbury (76), der ein deutliches Anwachsen der infektiösen Resistenz von Pseudomonas gegenüber Carbenicillin beobachten konnte. Hierbei zeigte sich, daß die resistenten Stämme extrachromosomal übertragbare Eigenschaften für die Produktion von Carbenicillinase hatten.

Bei den Enterokokken ist Ampicillin und Nitrofurantoin nach wie vor gut wirksam. Bei den Cephalosporinen und wiederum beim Gentamicin fanden sich bei uns häufiger resistente Keime als bei anderen Untersuchern (Tab. 6 e).

Tetracycline der herkömmlichen Art erwiesen sich bei allen Keimen relativ wenig wirksam. Hier ist auf eine Verbesserung durch die Einführung neuer Tetracyclinderivate wie

Doxyzyclin und Minozyclin zu hoffen (77 - 81). Auch Co-Trimoxazol zeigt in der Testung (Abb. 2) (82, 83) und in der Klinik (84, 85) sehr gute Ergebnisse. Über eine Resistenzentwicklung läßt sich zur Zeit an unserer Klinik noch keine Aussage machen.

Der Vergleich verschiedener Untersuchungen gibt nur einen grob orientierenden Überblick. Ein Teil der auftretenden Differenzen beruht auf unterschiedlicher Durchführung der Testmethoden und andersartiger Bewertung der Ergebnisse (wie z.B. bei der Beschickung der Testplättchen oder der Klassifizierung der Hemmhofdurchmesser). Zahlreiche Vorschläge zur Standarisierung der gängigen Methoden wurden in der Vergangenheit gemacht (37, 50, 86, 87), eine einheitliche Handhabung hat sich aber bis heute noch nicht durchgesetzt. Auch die Fachrichtung des Krankenhauses beeinflußt die allgemeine Resistenzlage (72). Die Geschlechtsverteilung ist nach unseren Untersuchungen (Abb. 9) im Gegensatz zum Keimspektrum weniger bedeutsam. Ähnliches gilt für den Behandlungsmodus (stationär oder ambulant) der Patienten.

Zeitliche Änderungen der Wirksamkeit von Antibiotika können am günstigsten durch eine Gegenüberstellung mehrerer Untersuchungsjahre an demselben Krankenhaus beurteilt werden. Nur so wird gewährleistet, daß die Randbedingungen während des Beobachtungszeitraumes im wesentlichen konstant und damit vergleichbar bleiben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit (Abb. 4 - 6) zeigen für den Zeitraum dreier Jahre eine deutliche Zunahme der Sensibilität von Harnwegskeimen gegenüber einigen Antibiotika. Besonders deutlich wird diese Tendenz bei Chloramphenicol, das in der letzten Zeit mit Zurückhaltung und nur bei strenger Indikation eingesetzt wurde.

Ähnliche Beobachtungen bei gram-negativen Urinkeimen beschrieb Black (67). Besonders auffällig war bei ihm die Abnahme der Resistenzrate gegenüber Tetracyclin und Nitrofurantoin. Tripatzis (72) fand eine Steigerung der Sensibilität bei E.coli gegenüber Ampicillin, Cephalosporinen, Chloramphenicol und Nitrofurantoin.

Diese Entwicklung läßt sich als Erfolg der in den letzten Jahren häufig erhobenen Forderungen beim Einsatz von Antibiotika interpretieren; also u.a.: Gezielte Therapie nach entsprechender Testung, ausreichende Dosierung und größte Zurückhaltung bei der prophylaktischen Gabe.

Die Zunahme resistenter Keime in unseren Krankenhäusern braucht demnach nicht als unabwendbares Ereignis hingenommen zu werden.

E. Zusammenfassung

1. An der I. Medizinischen Universitätsklinik München wurden in der Zeit vom Januar 1972 bis zum Februar 1975 bei 824 Patienten mit signifikanter Bakteriurie 1029 Erreger von Harnwegsinfektionen isoliert.
2. Folgende Verteilung der Keimarten wurde festgestellt:
E.coli 51,1 %, Klebsiella 16,5 %, Proteus 21,4 %, Pseudomonas 5,6 %, Enterokokken 5,4 %.
3. Die Auswertung der Antibiotogramme einiger häufig verwandter Antibiotika ergab folgendes Bild:
Bei Infektionen mit E.coli war Co-Trimoxazol (95,0 % der getesteten Stämme sensibel), Cephalexin (85,5 %) und Gentamicin (85,1 %) am erfolgreichsten.
Klebsiellen sprachen auf Cephalexin (88,7 %) und Co-Trimoxazol (78,3 %) gut an.
Bei Proteus waren Carbenicillin (73,2 % sensible Stämme), Gentamicin (78,3 %) und Co-Trimoxazol (65,6 %) am wirksamsten. Bei Pseudomonasinfektionen zeigten nur Carbenicillin (58,6 % sensible Stämme) und Gentamicin (50,0 %) eine nennenswerte antibiotische Aktivität.
Enterokokken waren am empfindlichsten gegenüber Ampicillin (94,6 % sensible Stämme), Carbenicillin (94,6 %) und Nitrofurantoin (96,4 %).
4. Die Hemmhofgröße im Diffusionstest wurde in Bezug zur Resistenzlage der Keime genauer untersucht. Als zweckmäßig erwies sich die Einteilung in drei Gruppen:
Resistent (0 - 15 mm), empfindlich (16 - 20 mm), hoch empfindlich (mehr als 20 mm).
5. Der Vergleich der drei Jahre 1972, 1973 und 1974 ergab bei einigen Antibiotika eine Zunahme ihrer Wirksamkeit. Bei Chloramphenicol verdoppelte bis verdreifachte sich die Zahl der hochempfindlichen Stämme sowohl bei E.coli- als auch bei Klebsiellen- und Proteusinfektionen. Keins der geprüften Antibiotika zeigte einen Anstieg resistenter

Stämme im Beobachtungszeitraum.

6. Infektionen mit E.coli fanden sich häufiger bei Frauen (56,3 %) als bei Männern (32,9 %). Dafür überwogen bei Männern relativ die Klebsielleninfektionen. Ebenso häuften sich mit zunehmendem Lebensalter die Klebsielleninfektionen.
7. Auf der Intensivpflegestation standen E.coli- und Klebsielleninfektionen im Vordergrund.
8. Eine Beziehung des Keimspektrums und der Resistenzverteilung zur Höhe der Keimzahl ließ sich nicht nachweisen.

F. Literatur

1. Klingenberg, J.:
Klinische Erfahrungen mit Urikult
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 2082
2. Schmidt-Mende, M.; Hofstetter, A.; Carl, P.; Keck, W.:
Behandlung von Harnwegsinfektionen mit
Pivampicillin
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 1659
3. Hirsch, H.A.; Brundert, I.; Reul, H.; Pieper, H.D.:
Vorkommen und Verteilung antibiotika-
resistenter Keime im Krankenhaus
Münch.med.Wschr. (1967) 54
4. Ritzerfeld, W.:
Resistenzsituation der Erreger von Harnwegs-
infektionen im Jahre 1971
Deutsches Medizinisches Journal 23 (1972) 253
5. Ritzerfeld, W.:
Bakteriologische Grundlagen zur Diagnostik
und Therapie von Harnwegsinfektionen
Therapiewoche (1973) 1985
6. Kass, E.H.:
Should bacteriuria be treated?
Med.J.Aust. (1973) 1/2 sup. 38
7. Biechteler, B.; Haas, F.:
Die Objektträgerkultur -
eine einfache Methode zur Bestimmung der
Harnkeimzahl
Münch.med.Wschr. (1970) 883
8. Ringelmann, R.:
Bakteriologische Untersuchungen an
eingesandtem Material
Med.Klin. 70 (1975) 10

9. Rinsche, K.:
Die Bedeutung der Keimzahlbestimmung
in der Urologie
Der Urologe A 11 (1972) 12
10. Lison, A.E.; Seibt, H.; Losse, H.:
Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung
der Bakteriurie
Med. Welt 26 (1975) 1726
11. Siegenthaler, W.; Zimmermann, K.; Werning, C.; Lüthy, R.;
Aal:
Zur antibakteriellen Therapie chronischer
Erkrankungen am Beispiel der chronischen
Pyelonephritis und Bronchitis
Münch.med.Wschr. 116 (1974) 1497
12. Zollinger, H.U.:
Niere und ableitende Harnwege
Spezielle pathologische Anatomie
Springer Verlag 1966
13. Alken, C.E.; Staehler, W.:
Klinische Urologie
Georg Thieme Verlag 1973
14. Brod, J.:
Die Niere
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1964
15. Lison, A.E.; Seibt, H.:
Rationelle bakteriologische Urinunter-
suchungen in der Praxis
Med.Welt 26 (1975) 713
16. Hirsch, H.A.; Blay, E.:
Über quantitative Keimbestimmung
bei Harnwegsinfektionen
Münch.med.Wschr. (1965) 384

17. McVicar, M.; Policastro, A.; Gort, D.; Nicastrì, A.D.:
Asymptomatic Bacteriuria and the Nephrotic
Syndrome in Children
Nephron 11 (1973) 325

18. Kümper, H.J.:
Der banale Harnwegsinfekt in der Schwangerschaft
Münch.med.Wschr. (1970) 418

19. Hirsch, H.A.:
Asymptomatische Bakteriurie
in: Die Pyelonephritis hrsg. von H. Losse
und M. Kienitz,
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

20. Busch, W.:
Bakteriurie in der Schwangerschaft
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 2085

21. Asscher, A.W.:
Clinical Significance of Asymptomatic
Bacteriuria
Pyelonephritis Band III, hrsg. von H. Losse
und M. Kienitz,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

22. Caldas, A.C.; Arajújo, M.:
Bakteriurie und Schwangerschaft
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 2196

23. Prát, V.:
Die Infektionswege
in: Die Pyelonephritis hrsg. von H. Losse
und M. Kienitz,
Georg Thieme Verlag (1966)

24. Hirsch, H.A.; Decker, K.:
Besondere Aspekte der Harnwegsinfektion
in der Gynäkologie
Therapiewoche (1973) 2001

25. Sack, K.; Freiesleben, H.; Wohrmann, W. et al:
Experimenteller Beitrag zum Auslösungs-
modus der Kolipyelonephritis
Urol.Int. (Basel) (1973) 178
26. Brod, J.: Infektionswege bei Pyelonephritis
in: Pyelonephritis Forschungsergebnisse 1966
hrsg. von H. Losse und M. Kienitz
Georg Thieme Verlag 1967
27. Kienitz, M.:
Bakteriologische Grundlagen
in: Die Pyelonephritis hrsg. von H. Losse
und M. Kienitz
Georg Thieme Verlag (1966)
28. Bauernfeind, A.; Haupt, S.:
Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher
und weiblicher erwachsener Patienten
Der Urologe A 11 (1972) 90
29. Gsell, O.: Neue Infektionen durch Bakterien mit
niedriger Pathogenität
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972) 315
30. Metz, H.; Preac-Mursic, V.:
Der Wandel des Erregerspektrums im Unter-
suchungsmaterial des oberbayerischen Raums
im Jahrzehnt 1960-1970
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 2062
31. Ritzerfeld, W.:
Resistenzlage von Problemkeimen in der
inneren Medizin
Therapiewoche (1972) 4406
32. Wysocki, S.:
Infektionserreger in der Chirurgie
in: Chemotherapie der Problemkeime hrsg.
Holtmeier, H.J. und Weisbecker, C.
Georg Thieme Verlag (1974)

33. Bartmann, K.:
Chemotherapie in der Praxis - wann und wie?
55. Fortbildungstagung Regensburg 1975
34. Schoeppe, W.; Helm, E.; Stille, W.:
Klinik der Chemotherapie der Problemkeime
bei Nieren und Harnwegsinfektionen
in: Chemotherapie der Problemkeime
hrsg. Holtmeier, H.J. und Weisbecker, C.
Georg Thieme Verlag (1974)
35. Lebek, G.: Mikrobiologie des Hospitalismus
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 1698
36. Bartmann, K.:
Antimikrobielle Chemotherapie
Springer Verlag Berlin (1974)
37. Lebek, G.: Das Antibiotogramm und seine kritische
Beurteilung
Med.Wschr. 27 (1973) 487
38. Knothe, H.: Die Epidemiologie der R-Faktoren
in: Chemotherapie der Problemkeime
hrsg. Holtmeier, H.J. und Weisbecker, C.
Georg Thieme Verlag (1974)
39. Thiel, G.; Spüler, O.:
Katheterinfekt und sogenannte infektiöse
(episomale) Resistenz
Schweiz.med.Wschr. 95 (1965) 1155
40. Henneberg, G.:
Zum Problem "Hospitalismus"
Münch.med.Wschr. 116 (1974) 857
41. May, W.; Burchardi, W.; Killian, W.:
Epidemiologische Studie zum Problem
des Pseudomonas-Hospitalismus
Münch.med.Wschr. 116 (1974) 97

42. Kolb, R.; Rotter, M.:
Epidemiologie der Harnwegsinfektion
bei dauerkatheterisierten Patienten
einer Intensivbehandlungsstation
Anaesthesist 22 (1973) 239
43. Lang, W.: Antibiotikaprophylaxe
Internist 14 (1973)
44. Kanz, E.: Hospitalismus auf Intensivpflegeeinheiten,
ein schwieriges hygienisches Problem
Chirurg 40 (1969) 180
45. Marget, W.: Fortschr. d. Medizin 89 (1971) 895
46. Hubmann, R.:
Antibiotikatherapie in der Urologie
Der Urologe 2 (1960) 13
47. Bischoff, P.:
Resistenzprüfung von Antibiotika
Münch.med.Wschr. (1971) 353
48. Ziesche, H.W.:
Chemotherapie und Resistenzprobleme
unter besonderer Berücksichtigung der
Harnwegsinfektionen
Der Chirurg 36 (1965) 11
49. Naumann, P.; Hubmann, R.:
Sinn und Unsinn der Antibiotikabehandlung
Der Urologe A 11 (1972) 8
50. Lebek, G.: Zur Standardisierung der Resistenzbestimmung
bakterieller Mikroorganismen gegen Antibiotika
und Chemotherapeutika
Schweiz.med.Wschr. 100 (1970) 1342
51. Straube, W.:
Therapie der Harninfektion
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 1866

52. Ritzerfeld, W.:
Antibiotika-Nebenwirkungen aus
bakteriologischer und epidemio-
logischer Sicht
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 1641
53. Lang, W.: Infektionsprophylaxe mit Chemotherapeutika
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 1486
54. Schmiedt, E.; Hofstetter, A.:
Der infektiöse Hospitalismus in der Urologie
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 259
55. Loew, H.; Wessels, G.; Oberwittler, W.:
Med. Welt 23 (1972) 1781
56. Ringelmann, R.:
Ärztl. Lab. 14 (1968) 471
57. Hirsch, H.A.:
Diagnostische Probleme und Bedeutung
der sogenannten asymptomatischen Bakteriurie
in: Pyelonephritis Forschungsergebnisse 1966
Georg Thieme Verlag (1967)
58. Guttman, D.; Naylor, G.:
Brit.med.J. (1967) 3 343
59. Kass, E.H.: Trans. Ass.Ameri.Phycns. 69 (1956) 56
60. Sandmann, M.:
Über den Wert quantitativer bakteriologischer
Untersuchungen des Urins bei der Diagnose der
Pyelonephritis unter Berücksichtigung grenz-
wertiger Keimzahlbefunde.
Inauguraldissertation München 1972
61. Hallmann, C.; Burkhardt, F.:
Klinische Mikrobiologie
Georg Thieme Verlag (1974)
62. Bauer, A.W.; Kirby, W.M.; et al:
Ameri.J.of Clinical Path. 45 (1966) 493

63. Crowe, C.C.; Sanders, E.:
Sisomicin: Evaluation In Vitro and
Comparison with Gentamicin and Tobramycin
Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1973) 24
64. Klustersky, J.; Hensgens, C.; Gérard, M.; Daneau, D.:
Sisomicin: Bacteriological and Clinical
Evaluation
The Journal of Clinical Pharmacology 15 (1975)
252
65. Metz, H.: Zur Bakteriologie, Therapie und Pathogenese
nicht gonorrhöischer Harnwegsinfektionen
Münch.med.Wschr. (1963) 457
66. Boehm, G.: Experimentelle Untersuchungen zu aktuellen
Hospitalismusproblemen
Inauguraldissertation Bonn 1973
67. Black, W.A.; Hatch, L.A.:
Increasing Sensitivity Rates of Urinary Gram-
Negative Bacilli To Antimicrobials
The Journal of Urology (1973) 336
68. Mulholland, S.G.; Brunn, J.N.:
A Study Of Hospital Urinary Tract Infections
The Journal of Urology (1973) 245
69. Alling, B.; Branding, A.; Seeberg, S.; Svanborg, A.:
Aerobic and Anaerobic
Microbial Flora in the Urinary Tract of
Geriatric Patients during Long Term Care
The Journal of Infectious Diseases 127 (1973) 34
- 70 Schmid, E.; Price, P.; Krech, U.:
Die Empfindlichkeitslage gramnegativer Keime
und Mycoplasma gegenüber Minocyclin in vitro
Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 24 (1974) 1256
71. Ritzerfeld, W.:
Resistenzentstehung und Resistenzhemmung
unter Penicillin-Einfluss
Zbl.Bakt.Hyg.I.Abt.Orig.A. 220 (1972) 124

72. Tripatzis, I.; Freiesleben, H.; Henkel, W.:
 Laufende Ermittlung des Resistenzspektrums
 durch Datenverarbeitung in der bakterio-
 logischen Routinediagnostik
 Zbl.Bakt.Hyg. I.Abt.Orig. A. 220 (1972) 217
73. Lang, W.: Untersuchungen bei Harnwegsinfektionen
 in: Minocyclin-Symposium hrsg. von Lauscher, E.
 und Stüttgen, G.;
 Georg Thieme Verlag (1972)
74. Marx, F.J.: Zur Antibiotika-Empfindlichkeit der aktuellen
 Keimflora einer urologischen Klinik
 in: Cephalosporin-Symposium 1973
 Urban und Schwarzenberg Verlag
 hrsg. von Siegenthaler, W. und Gmachl, E.,
75. Brumfitt, W.; Percival, A.; Leigh, D.A.:
 Clinical And Laboratory Studies Carbenicillin
 The Lancet (1967) 1289
76. Lowbury, E.J.L.; Kidson, A.; Lilly, H.A.; et al:
 Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa*
 to antibiotics: emergens of strains
 highly resistant to carbenicillin
 The Lancet 2 (1969) 448
77. Frisk, R.; Tunevall, G.:
 Clinical Evaluation of Minocycline
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1968) 335
 Amer. Soc. for Microbiology
78. Washington, J.A.; Yu, P.K.W.; Martin, W.J.:
 In Vitro Antibacterial Activity of
 Minocycline and Effect of Agar Medium
 Utilized in Its Susceptibility Testing
 Applied Microbiology (1970) 259
79. Lebek, G.; Forter, Z.:
 Zur Empfindlichkeit tetracyclinresistenter
 Krankheitserreger des Menschen gegen
 Minocyclin und Doxzyklin
 Schweiz.med.Wschr. 104 (1974) 1124

80. Lauscher, E.:
Klinomycin - ein neues Breitbandantibiotikum
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 2156
81. Swarz, H.; Lahon, F.J.:
International Vibramycin Symposium
Chemotherapy 21 (1975) Supp. 1
82. Bushby, S.R.M.; Barnett, M.:
Trimethoprim-Sulphonamides-In Vitro
Sensitivity Of 384 Strains Of Bacteria
Antibac. Chemotherapy (1967) 753
83. Lebek, G.; Wiedmer, E.:
Empfindlichkeit menschlicher Krankheits-
erreger gegen das Kombinationstherapeutikum
Sulfamethoxazol-Trimethoprim in vitro
Schweiz.med. 101 (1971) 1385
84. Sourander, L.; Saarimaa, H.; Arvilommi, H.:
Treatment of Sulfonamide-Resistent Urinary
Tract
Infections with a Combination of Sulfonamide
and Trimethoprim
Acta med.scand. 191 (1972) 1
85. Schach, H.; Scheidt, J.:
Klinische Ergebnisse bei der Behandlung
chronischer Harnwegsinfektionen mit Co-
Trimoxazol
Münch.med.Wschr. 117 (1975) 645
86. Edwards, C.C.:
Drug Efficacy Study Implementation
Proposed Rule Making
Federal Register 36 (1971) 6899
87. Naumann, P.:
Bakteriologische Grundlagen der antibakteriellen
Chemotherapie
Internist 8 (1967) 198

Herrn Prof. Dr. Werner Lang danke ich
für die Überlassung des Themas und seine
freundliche Beratung und Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Hoffmann danke ich für ihre Hilfs-
bereitschaft und die guten Ratschläge
bei der Ausführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 3.6.1947 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Robert Spahmann und seiner Ehefrau Lore, geb. Weber, in Düsseldorf geboren.

Nach dem Abitur 1967 begann ich in Tübingen Biologie zu studieren und legte 1969 dort mein Vordiplom ab. Als Schwerpunkte wählte ich Themen aus der Morphologie und Tierphysiologie. Im Wintersemester 1970 begann ich in München mit dem Medizinstudium und bestand 1971 die ärztliche Vorprüfung. Danach wurde mir ein Doppelstudium Medizin - Biologie von beiden Fakultäten genehmigt. Gefördert wurde ich dabei von der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Im Wintersemester 1971 legte ich den mündlichen Teil der Diplomprüfung mit dem Hauptfach Zoologie ab. Im Wintersemester 1973 beendete ich meine Diplomarbeit, die experimentelle Untersuchungen zur Sinnesphysiologie niederer Crustaceen beinhaltete. Danach wurde mir von der Universität München der Grad "Diplom Biologe" verliehen.

Im Wintersemester 1974 bestand ich an der Universität München das Staatsexamen in Medizin.

